

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ReFacto AF 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ReFacto AF 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ReFacto AF 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ReFacto AF 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ReFacto AF 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ReFacto AF 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ReFacto AF 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ReFacto AF 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ReFacto AF 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ReFacto AF 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално количество 250 IU* мороктоког алфа** (moroctocog alfa).
След реконституиране всеки ml разтвор съдържа приблизително 62,5 IU мороктоког алфа.

ReFacto AF 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално количество 500 IU* мороктоког алфа** (moroctocog alfa).
След реконституиране всеки ml разтвор съдържа приблизително 125 IU мороктоког алфа.

ReFacto AF 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално количество 1000 IU* мороктоког алфа** (moroctocog alfa).
След реконституиране всеки ml разтвор съдържа приблизително 250 IU мороктоког алфа.

ReFacto AF 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално количество 2000 IU* мороктоког алфа** (moroctocog alfa).
След реконституиране всеки ml разтвор съдържа приблизително 500 IU мороктоког алфа.

ReFacto AF 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа номинално количество 250 IU* мороктоког алфа** (moroctocog alfa).
След реконституиране всеки ml разтвор съдържа приблизително 62,5 IU мороктоког алфа.

ReFacto AF 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа номинално количество 500 IU* мороктоког алфа** (moroctocog alfa).
След реконституиране всеки ml разтвор съдържа приблизително 125 IU мороктоког алфа.

ReFacto AF 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа номинално количество 1000 IU* мороктоког алфа** (moroctocog alfa).
След реконституиране всеки ml разтвор съдържа приблизително 250 IU мороктоког алфа.

ReFacto AF 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа номинално количество 2000 IU* мороктоког алфа** (moroctocog alfa).

След реконституиране всеки ml разтвор съдържа приблизително 500 IU мороктоког алфа.

ReFacto AF 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа номинално количество 3000 IU* мороктоког алфа** (moroctocog alfa).

След реконституиране всеки ml разтвор съдържа приблизително 750 IU мороктоког алфа.

*Активността (International Units (Международни единици)) е определена чрез хромогенния тест от Европейската фармакопея. Специфичната активност на ReFacto AF е 7 600-13 800 IU/mg белтък.

**Човешкият коагулационен фактор VIII се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO). Мороктоког алфа е гликопротеин с 1 438 аминокиселини с последователност, която е сходна с формата 90 + 80 kDa на фактор VIII (т.е. с отстранен В-домейн) и пост-транслационни модификации, сходни с тези на получената от плазмата молекула.

Производственият процес за ReFacto е модифициран, така че да се елиминират всички екзогенни протеини с човешки или животински произход при процеса на клетъчно култивиране, пречистване и производство на крайния продукт, и същевременно свободно избраното име е променено на ReFacto AF.

Помощно вещество с известно действие

След реконституиране 1,27 mmol (29 mg) натрий на флакон или предварително напълнена спринцовка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бяла до почти бяла компактна маса/прах

Бистър, безцветен разтворител

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Бяла до почти бяла компактна маса/прах в горната камера на предварително напълнената спринцовка

Бистър, безцветен разтворител в долната камера на предварително напълнената спринцовка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (наследствен дефицит на фактор VIII).

ReFacto AF е подходящ за приложение при възрастни и деца на всяка възраст, включително и новородени.

ReFacto AF не съдържа фактор на *von Willebrand* и затова не е показан за болестта на *von Willebrand*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под надзора на лекар с опит в лечението на хемофилия А.

Мониториране на лечението

В хода на лечението се препоръчва определяне на нивата на фактор VIII по подходящ начин, за да се определят дозата, която да се прилага, и честотата на повторните инфузии. Отделните пациенти може да се различават по отговора си към фактор VIII като показват различен полуживот и възстановяване. При пациентите с поднормено или наднормено тегло може да е необходимо адаптиране на дозата, базирана на телесното тегло. Особено в случай на големи хирургични интервенции е необходим прецизен мониторинг на заместителната терапия чрез коагулационен анализ (плазмена активност на фактор VIII) .

При мониториране на нивата на активността на фактор VIII по време на лечение с ReFacto AF се препоръчва употребата на хромогенен тест. Когато за определяне на активността на фактор VIII в кръвните проби на пациентите се използва *in vitro* едноетапен коагулационен тест, базиран на тромбoplastиново време (aPTT), резултатите за плазмената активност на фактор VIII могат да се повлияят значително както от типа на aPTT реагента, така и от референтния стандарт, които са използвани при теста. Също така може да има значителни несъответствия между резултатите, получени с базиран на aPTT едноетапен коагулационен тест и хромогенния тест. Обикновено резултатите от едноетапния коагулационен тест са с 20–50% по-ниски от резултатите на теста с хромогенен субстрат. Лабораторният стандарт за ReFacto AF може да се използва, за да се коригира това несъответствие (вж. точка 5.2). Това е особено важно при промяна на използваната лаборатория и/или реагенти.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от степента на тежест на дефицита на фактор VIII, локализацията и големината на кръвоизлива и от клиничното състояние на пациента. Прилаганите дози трябва да се титрират до клиничен отговор от страна на пациента. При наличие на инхибитори може да се наложи прилагането на по-високи дози или подходящо специфично лечение.

Броят на прилаганите единици от фактор VIII се изразява като международни единици (IU), което е свързано с настоящия стандарт на СЗО за продуктите, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или като процент (по отношение на нормална човешка плазма) или в IU (по отношение на международен стандарт за фактор VIII в плазмата). Една IU от активността на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един ml от нормална човешка плазма.

Другият продукт, съдържащ мороктоког алфа, разрешен за употреба извън Европа, има различна определена активност, калибрирана спрямо Международния стандарт на СЗО чрез едноетапен коагулационен тест. Този продукт се означава с търговското наименование XYNTHA. Поради разликата в методиката, използвана за определяне на активността на продукта за XYNTHA и ReFacto AF, 1 IU от продукта XYNTHA (калибрирана чрез едноетапен тест) е приблизително еквивалентна на 1,38 IU от продукта ReFacto AF (калибрирана чрез хромогенен тест). Ако на пациент, който обичайно се лекува с XYNTHA, се предпише ReFacto

AF, лекуващият лекар трябва да обмисли коригиране на препоръките за дозиране на базата на стойностите на възстановяване на фактор VIII.

Въз основа на тяхната настояща схема на прилагане пациентите с хемофилия А трябва да бъдат съветвани да носят със себе си достатъчно количество продукт, съдържащ фактор VIII, за предвиденото лечение по време на пътуване. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се консултират със своя медицински специалист преди пътуването.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 IU фактор VIII на килограм телесно тегло повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата доза се определя чрез следната формула:

Необходими единици (IU) = телесно тегло (kg) x желано повишение на фактор VIII (% или IU/dl) x 0,5 (IU/kg на IU/dl), където 0,5 IU/kg на IU/dl представлява реципрочното на възстановяването, наблюдавано по принцип след инфузии на фактор VIII.

Количеството, което трябва да се приложи, и честотата на приложение трябва винаги да са насочени към клиничната ефективност в отделния случай.

В случай на следните хеморагични събития активността на фактор VIII не трябва да спада под определени плазмени нива (в % от нормалното или в IU/dl) през съответния период. Следната таблица може да се използва като насока за дозиране при епизоди на кръвоизливи или хирургични намеси:

Тежест на кръвоизлива/ Вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (% или IU/dl)	Честота на дозиране (часове)/ Продължителност на терапията (дни)
Хеморагии		
Ранна хемартроза, вътремускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20-40	Да се повтаря на всеки 12-24 часа. Поне 1 ден, докато кръвоизливът по описанието на болката отшуми или се постигне оздравяване.
По-голяма хемартроза, вътремускулен кръвоизлив или хематом	30-60	Инфузията да се повтаря на всеки 12- 24 часа в продължение на 3-4 дни или повече, докато отшумят болката и острото инвалидизиране.
Животозастрашаващи хеморагии	60-100	Инфузията да се повтаря на всеки 8- 24 часа, докато опасността отшуми.
Хирургични намеси		
Малки хирургични намеси, включително зъбна екстракция	30-60	Всеки 24 часа, поне 1 ден, докато се постигне излекуване.
Големи хирургични намеси	80-100 (пред- и пост- оперативно)	Инфузията да се повтаря на всеки 8- 24 часа до задоволително заздравяване на раната, след това лечение в продължение на поне още 7 дни, за да се поддържа активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl).

Профилактика

За дългосрочна профилактика срещу кръвоизливи при пациенти с тежка хемофилия А обичайните дози са 20 до 40 IU от фактор VIII на килограм телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да се налагат по-кратки дозови интервали или по-високи дози.

Педиатрична популация

Трябва да се очаква, че когато с ReFacto AF се лекуват по-малки деца (на възраст под 6 години), ще е нужна увеличена доза в сравнение с използваната при възрастни и по-големи деца (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

В клиничните проучвания не са включени участници на възраст 65 и повече години. По принцип изборът на доза при пациентите в старческа възраст трябва да бъде индивидуализиран.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Адаптирането на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е проучено в клинични проучвания.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

ReFacto AF се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на няколко минути след реконституиране на лиофилизирания прах за инжекция с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (осигурен). Скоростта на приложението трябва да се определя от нивото на комфорт на пациента.

За немедицински специалисти, прилагащи продукта, се препоръчва подходящо обучение.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Известна алергична реакция към протеин на хамстер.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациентите могат да залепят в дневника си един от отлепващите се етикети, намиращи се върху флакона или предварително напълнената спринцовка, за да документират партидния номер или с цел съобщаване на нежелани реакции.

Свърхчувствителност

При приложението на ReFacto AF са наблюдавани реакции на свърхчувствителност от алергичен тип. Лекарственият продукт съдържа следи от протеини на хамстер. Ако се появят симптоми на свърхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани да прекратят незабавно употребата на лекарствения продукт и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакциите на свърхчувствителност, включително уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия.

В случай на шок трябва да бъде приложено стандартно лечение за шок.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 50 дни на експозиция, но продължава през целия живот, въпреки че рискът е нечест.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кръвенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитори на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитори, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Съобщения за липса на ефект

Съобщения за липса на ефект, главно при профилактика на пациенти, са получени от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит с ReFacto. Съобщаваната липса на ефект с ReFacto се описва като кръвоизлив в таргетни стави, кръвоизлив в нови стави или субективно усещане на пациента за нов кръвоизлив. Когато се предписва ReFacto AF, е важно индивидуално да се титрира и мониторира факторното ниво на всеки пациент, за да се осигури адекватно терапевтично повлияване (вж. точка 4.8).

Сърдечносъдови събития

При пациентите със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори заместителната терапия с фактор VIII може да увеличи сърдечносъдовия риск.

Свързани с катетъра усложнения

Ако е нужно изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързани с CVAD усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра (вж. точка 4.8).

Съдържание на натрий

След реконституиране този лекарствен продукт съдържа 1,27 mmol (29 mg) натрий на флакон или предварително напълнена спринцовка, които са еквивалентни на 1,5% от препоръчителния максимален дневен прием (ПДП) от 2 g натрий за възрастен на СЗО. В зависимост от телесното тегло на пациента и дозировката на ReFacto AF пациентите може да получат няколко флакона или предварително напълнени спринцовки. Това трябва да се има предвид, ако пациентът е на диета с ниско съдържание на сол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма съобщения за взаимодействия на продукти, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII, с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания с фактор VIII върху репродукцията при животни, затова липсват данни по отношение на фертилитета. Поради ниската честота на хемофилия А при жени липсва опит с употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Следователно фактор VIII трябва да се използва по време на бременност и кърмене само при ясни показания.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ReFacto AF не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При ReFacto не са наблюдавани често свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и смъдене на мястото на инфузията, студени тръпки, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, уртики, хипотония, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, мравучкане, повръщане, хрипове), но в някои случаи те могат да прогресират до тежка анафилаксия, включително шок (вж. точка 4.4).

В ReFacto AF може да има следи от протеини от хамстер. Много рядко се установява развитие на антитела към протеин от хамстер, но клинични последствия липсват. При едно клинично проучване с ReFacto двадесет от 113 (18%) лекувани преди това пациенти (PTPs) имат повишение на титъра на анти-СНО антителата без изявен клиничен ефект.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително с ReFacto AF. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието може да се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу е използвана системно-органната класификация по MedDRA (системно-органен клас и ниво на предпочитан термин). Честотите са оценени в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В таблицата са изброени нежеланите реакции, съобщени в клинични проучвания с ReFacto или ReFacto AF. Честотите са базирани на всички възникнали по време на лечението нежелани събития с причинно-следствена връзка в сборни клинични проучвания със 765 участници.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас			
	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибитори на фактор VIII (PUPs)*		Инхибитори на фактор VIII (PTPs)*
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност	Периферна невропатия; сънливост; дисгеузия
Сърдечни нарушения			Стенокардия; тахикардия; палпитации
Съдови нарушения		Кръвоизлив; хематом	Хипотония; тромбофлебит; зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица		Диспнея
Стомашно-чревни нарушения		Диария; повръщане; коремна болка; гадене	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария; обрив; пруритис	Хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Студени тръпки; реакция, свързана с мястото на поставяне на катетъра	Астения; реакция на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране; възпаление на мястото на инжектиране
Изследвания		Положителен резултат от тест за антитела; положителен резултат от тест за антитела срещу фактор VIII	Повишена аспаратаминотрансфераза; повишена аланинаминотрансфераза; повишен билирубин в кръвта; повишена креатин фосфокиназа в кръвта

* Честотата е базирана на проучвания с всички продукти, съдържащи фактор VIII, включващи пациенти с тежка хемофилия А. PTPs=лекувани преди това пациенти. PUPs =нелекувани преди това пациенти.

Педиатрична популация

Съобщава се за един случай на киста при 11-годишен пациент и едно събитие, описано като объркване, при 13-годишен пациент, като евентуално свързани с лечението с ReFacto AF.

Безопасността на ReFacto AF е оценена при проучвания, които включват както лекувани преди това възрастни, така и лекувани преди това деца и юноши (n=18, възраст 12-16 години, в едно проучване и n=49, възраст 7-16 години в поддържащо проучване) с тенденция за по-голяма честота на нежелани реакции при деца на възраст 7-16 години в сравнение с възрастни.

Допълнителен опит относно безопасността при деца е получен чрез проучвания, включващи както лекувани преди това (n=18 на възраст <6 години и n=19 на възраст 6 до <12 години), така и нелекувани преди това (n=23 на възраст <6 години) пациенти, и подкрепя профил на безопасност, сходен с наблюдавания при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране с продукти, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, кръвен коагулационен фактор VIII;
АТС код: B02BD02

ReFacto AF съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (мороктоког алфа) с отстранен В-домейн. Той е гликопротеин с приблизителна молекулна маса от 170 000 Da, състоящ се от 1 438 аминокиселини. ReFacto AF притежава функционални характеристики, сравними с тези на ендогенния фактор VIII. Активността на фактор VIII е силно понижена при пациенти с хемофилия А и затова е необходима заместителна терапия.

След инфузия на пациент с хемофилия фактор VIII се свързва с фактора на von Willebrand наличен в кръвообращението на пациента.

Активираният фактор VIII действа като кофактор за активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът след това превръща фибриногена във фибрин и се образува съсирек. Хемофилия А е полово свързано наследствено заболяване на кръвосъсирването поради понижени нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, било то спонтанно или в резултат на случайна или хирургична травма. Чрез заместителната терапия се повишават плазмените нива на фактор VIII, като по този начин се стига до временна корекция на дефицита на фактора и корекция на склонността към кървене.

Клинична ефикасност

Данните в таблицата по-долу се отнасят до PUP и PTP данни от проучванията на ReFacto AF при пациенти <12 години.

Резултати за потребление и ефикасност в педиатричната популация

	PTPs <6 год.	PTPs 6 до<12 год.	PUPs <6 год.
Доза на база телесно тегло (IU/kg) за профилактична инфузия ^a медиана (мин., макс.)	N=14 36 IU/kg (28, 51)	N=13 32 IU/kg (21, 49)	N=22 46 IU/kg (17,161)
Обща ABR, всички участници ^b медиана (мин., макс.)	--	--	N=23 3,17 (0,0, 39,5)
Обща ABR за участниците, съобщили след лечение при необходимост на изходното ниво ^b медиана (мин., макс.)	N=5 41,47 (1,6, 50,6)	N=9 25,22 (0,0, 46,6)	--
Обща ABR за участниците, съобщили след профилактика на изходното ниво ^b медиана (мин., макс.)	N=13 1,99 (0,0, 11,2)	N=9 5,55 (0,0, 13,0)	--
Доза на база телесно тегло (IU/kg) в зависимост от епизод на кървене, за лечение на кървене медиана (мин., макс.)	N=13 35 IU/kg (28, 86)	N=14 33 IU/kg (17, 229)	N=21 55 IU/kg (11, 221)
% кървене, лекувано успешно с ≤ 2 инфузии	98,7%	98,8%	96,7%

^a Дозата и честотата на прилагане на ReFacto AF, предписани по време на цялото проучване, са по преценка на изследователя съгласно местните терапевтични стандарти.

^b При участниците в проучването при PUP не се изисква следване на редовно непрекъснато профилактично лечение; с изключение на един участник (с лечение само при необходимост (OD)) обаче повечето участници получават редовни профилактични инфузии. Няколко пациенти започват с OD инфузии, но преминават към профилактично лечение по време на участието си, а при някои има само отделни профилактични инфузии.

^b Участниците в проучването при РТР съобщават вида на лечението си с FVIII (профилактика или при необходимост) на изходното ниво и не се изисква да поддържат този вид лечение като условие за участие в проучването. Дозата и честотата на ReFacto AF, предписани по време на цялото проучване, са по преценка на изследователя съгласно местните терапевтични стандарти.

Съкращения: ABR = честота на кървене на годишна база (annualised bleeding rate)

Важно е да се обърне внимание, че честота на кървене на годишна база (**ABR**) не може да се сравнява между различните концентрации на фактора и между различните клинични проучвания.

Индукция на имунен толеранс (ITI)

Данните относно индукция на имунен толеранс (ITI) са събрани при пациенти с хемофилия А, които са развили инхибитори на фактор VIII. Като част от основното проучване с ReFacto при PUPs са прегледани ITI данни от 25 пациенти (15 с високи титри, 10 с ниски титри). От тези 25 пациенти 20 са имали намаление на титрите на инхибитора до <0,6 BU/ml, между които 11 от 15 първоначално са били с високи титри (≥5 BU/ml), а 9 от 10 са били с ниски титри. От 6 пациенти, които са развили инхибитори в ниски титри, но не са приемали ITI, 5 имат сходни понижения на титрите. Липсват дългосрочни резултати.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на ReFacto, установени при едно кръстосано проучване на ReFacto и получен от плазма концентрат на FVIII с използване на теста с хромогенен субстрат (вж. точка 4.2) при 18 лекувани преди това пациенти, са изброени в таблицата по-долу.

Изчислени фармакокинетични параметри за ReFacto при лекувани преди това пациенти с хемофилия А			
ФК параметър	Средно	SD	Медиана
AUC _t (IU h/ml)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (h)	14,8	5,6	12,7
CL (ml/h kg)	2,4	0,75	2,3
MRT (h)	20,2	7,4	18,0
Възстановяване (IU/dl увеличение на FVIII:C на IU/kg дадено FVIII)	2,4	0,38	2,5

Съкращения: AUC_t = площ под кривата плазмена концентрация - време от нула до последната измерима концентрация; t_{1/2} = полуживот; CL = клирънс; FVIII:C = активност на FVIII; MRT = средно време на престой

В едно проучване, в което са измерени активността на ReFacto AF, ReFacto и активността на FVIII в плазмата на пациентите, като е използван теста с хромогенен субстрат, се доказва, че ReFacto AF е биоеквивалентен на ReFacto. Отношенията на най-малките квадрати на средните геометрични на ReFacto AF към ReFacto са 100,6%, 99,5% и 98,1% съответно за възстановяването, AUC_t и AUC_∞ (площта под кривата на концентрацията от началния момент до безкрайност). Съответните 90%-ни доверителни интервали за отношенията на средни геометрични за ReFacto AF спрямо ReFacto са в прозореца на биоеквивалентност от 80% до 125%, показвайки биоеквивалентност на ReFacto AF спрямо ReFacto.

В едно кръстосано фармакокинетично проучване са определени фармакокинетичните параметри за ReFacto AF на изходното ниво и са проследявани при 25 лекувани преди това пациенти (≥12 години) след повторно приложение на ReFacto AF за шест месеца. Отношенията на най-малките квадрати на средните геометрични на месец 6 спрямо фармакокинетичните параметри на изходно ниво са 107%, 100% и 104% съответно за възстановяването, AUC_t и AUC_∞. Съответните 90%-ни доверителни интервали за отношенията на месец 6 към изходното ниво за горните фармакокинетични параметри са в рамките на прозореца на еквивалентност от 80% до 125%. Това показва липсата на зависимости от времето промени във фармакокинетичните свойства на ReFacto AF.

При същото проучване, при което лекарствената активност на ReFacto AF и на рекомбинантен фактор VIII с пълна дължина (FLrFVIII), използван за сравнение, и активността на FVIII, измерена в плазмени проби на пациенти, са определени с използването на един и същ едноетапен коагулационен тест в централна лаборатория. Доказано е, че ReFacto AF е фармакокинетично еквивалентен на FLrFVIII при 30 лекувани преди това пациенти (≥ 12 години), като е използван стандартният подход за определяне на биоеквивалентност.

При PUPs фармакокинетичните параметри на ReFacto са преценени чрез хромогенен метод. При тези пациенти (n=59; медиана на възрастта 10 ± 8,3 месеца) има средно възстановяване на седмица 0 от 1,5 ± 0,6 IU/dl на IU/kg (обхват 0,2 до 2,8 IU/dl на IU/kg), което е по-ниско от полученото при PTPs, лекувани с ReFacto на седмица 0, със средно възстановяване от 2,4 ± 0,4 IU/dl на IU/kg (обхват 1,1 до 3,8 IU/dl на IU/kg). При PUPs средното възстановяване е стабилно във времето (5 посещения през 2-годишния период) и е в границите от 1,5 до 1,8 IU/dl на IU/kg. Популационното фармакокинетично моделиране, използващо данни от 44 PUPs, води до среден изчислен полуживот 8,0 ± 2,2 часа.

В проучване с ReFacto AF при 19 PUPs, възстановяването в началото на проучването при 17 деца на възраст от 28 дни до по-малко от 2 години е $1,32 \pm 0,65$ IU/dl на IU/kg и при 2 деца на възраст от 2 до <6 години, съответно 1,7 и 1,8 IU/dl на IU/kg. С изключение на случаите, при които са открити инхибитори, средното възстановяване е стабилно с течение на времето (6 визити по време на 2-годишен период) и отделните стойности варират от 0 (при присъствие на инхибитори) до 2,7 IU/dl на IU/kg.

В проучване при 37 педиатрични PTPs фармакокинетичните параметри на ReFacto AF, наблюдавани след 50 IU/kg доза, са представени в таблицата по-долу.

Средни $\pm$ SD FVIII фармакокинетични параметри след единична доза 50 IU/kg при педиатрични PTPs		
ФК параметри	Брой участници	Средно ^a $\pm$ SD
Възстановяване, IU/dl на IU/kg	17	$1,7 \pm 0,4$
Възраст <6 години	19	$2,1 \pm 0,8$
Възраст 6 до <12 години		
C_{max} , IU/ml ^б	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , IU·h/ml ^б	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$, h ^б	14	$9,1 \pm 1,9$
CL, ml/h/kg ^б	14	4,4 (30)
V_{ss} , ml/kg ^б	14	56,4 (15)

^a Средни геометрични стойности (геометричен CV%) за всички, с изключение на средноаритметични стойности $\pm$ SD за постепенно възстановяване и $t_{1/2}$.

^б Само пациенти на възраст 6 до <12 години.

Съкращения: C_{max} , максимална наблюдавана плазмена концентрация; CV = коефициент на вариация; AUC_{inf} , площ под кривата плазмена концентрация-време от време нула, екстраполирана до време безкрайност; $t_{1/2}$, терминален полуживот; CL, клирънс; V_{ss} , обем на разпределение в стационарно състояние

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Не са провеждани проучвания за карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Захароза

Калциев хлорид дихидрат

L-Хистидин

Полисорбат 80

Натриев хлорид

Разтворител

Натриев хлорид

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, включително други инфузионни разтвори.

Трябва да се използва само осигуреният набор за инфузия, защото до неуспех на лечението може да се стигне в резултат от адсорбция на човешкия коагулационен фактор VIII върху вътрешните повърхности на част от оборудването за инфузията.

6.3 Срок на годност

3 години

Продуктът може да се извади от хладилника на стайна температура (до 25°C) за еднократен период от максимум 3 месеца. В края на този период на съхранение при стайна температура продуктът не трябва да се връща за съхранение в хладилник, а трябва да се използва или да се изхвърли.

След реконституиране

Доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване в продължение на 3 часа при температура до 25°C.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Продуктът не съдържа консервант и реконституираният продукт трябва да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след реконституиране. Други срокове и условия за съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Продуктът не съдържа консервант и реконституираният продукт трябва да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след реконституиране или отстраняване на сивата капачка на върха. Другите срокове и условия за съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте продукта в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на реконституирания лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

250 IU, 500 IU, 1000 IU или 2000 IU прах във флакон от 10 ml (стъкло тип I) със запушалка (бутилова) и отчупваща се обкатка (алуминиева) и 4 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с глава на буталото (бутилова), капачка за върха (бутилова) и стерилен адаптор на флакона за реконституиране, стерилен набор за инфузия, тампони с алкохол, пластир и марля.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU или 3000 IU лиофилизиран прах в горната камера и 4 ml разтворител в долната камера на предварително напълнената спринцовка (стъкло тип I) с бутала и капачка от бутилова гума, едно стъбло на бутало за сглобяване, полипропиленова стерилна капачка с клапа и стерилен набор за инфузия, тампони с алкохол, пластир и марля.

Опаковка от 1 комплект.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Флаконът с лиофилизирания продукт - прах за инжекционен разтвор трябва да се реконституира с предоставения разтворител [разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)] от предварително напълнената спринцовка, като се използва стерилния адаптор на флакона за реконституиране. Флаконът трябва леко да се завърти, докато се разтвори всичкия прах. За допълнителна информация относно реконституирането и приложението вижте точка 3 от листовката.

След реконституиране разтворът се изтегля обратно в спринцовката. Разтворът ще бъде бистър или леко опалесцентен и безцветен. Разтворът следва да се изхвърли, ако се наблюдават видими частици или промяна в цвета.

ReFacto AF 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Леофилизираният прах в горната камера на предварително напълнената спринцовка трябва да се реконституира с разтворителя [разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)] в долната камера на предварително напълнената спринцовка. Предварително напълнената спринцовка трябва леко да се завърти, докато се разтвори всичкият прах. За повече информация относно реконституирането и приложението вижте точка 3 на листовката за пациента.

След реконституиране, разтворът трябва да бъде бистър или леко опалесциращ и безцветен. Ако се наблюдават видими частици или промяна в цвета, разтворът трябва да се изхвърли.

След като се реконституира, продуктът съдържа полисорбат-80, за който е известно, че ускорява екстракцията на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от поливинилхлорид (PVC). Това следва да се има предвид при приготвянето и прилагането на продукта, включително и изминалото време на съхранение в PVC контейнер след реконституирането. Важно е стриктно да се спазват препоръките в точка 6.3.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/103/001
EU/1/99/103/002
EU/1/99/103/003
EU/1/99/103/004
EU/1/99/103/009
EU/1/99/103/006
EU/1/99/103/007
EU/1/99/103/008
EU/1/99/103/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 април 1999 г.

Дата на последно подновяване: 15 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
SE-11276 Stockholm
Швеция

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Ирландия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Wyeth Farma S.A
Autovia del Norte A-1 Km 23
Desvio Algete Km 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Испания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

REFACTO AF ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ReFacto AF 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ReFacto AF 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ReFacto AF 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ReFacto AF 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

мороктоког алфа
(рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 250 IU мороктоког алфа (приблизително 62,5 IU/ml след реконституиране).

1 флакон: 500 IU мороктоког алфа (приблизително 125 IU/ml след реконституиране).

1 флакон: 1000 IU мороктоког алфа (приблизително 250 IU/ml след реконституиране).

1 флакон: 2000 IU мороктоког алфа (приблизително 500 IU/ml след реконституиране).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Захароза,
калциев хлорид дихидрат,
L-хистидин,
полисорбат 80,
натриев хлорид.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон с 250 IU мороктоког алфа

1 флакон с 500 IU мороктоког алфа

1 флакон с 1000 IU мороктоког алфа

1 флакон с 2000 IU мороктоког алфа

1 предварително напълнена спринцовка с 4 ml разтворител

1 адаптор за флакон

1 стерилен набор за инфузия

2 тампона с алкохол

1 пластир

1 марля

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение след реконституиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО
--

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след реконституирането.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира при 2°C – 8°C.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ReFacto AF може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) за един период до 3 месеца. Този продукт не може да се връща за съхранение в хладилник, след като е бил съхраняван на стайна температура.

Дата на изваждане от хладилника:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете останалия реконституиран разтвор.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/103/001

EU/1/99/103/002

EU/1/99/103/003

EU/1/99/103/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ReFacto AF 250

ReFacto AF 500

ReFacto AF 1000

ReFacto AF 2000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

REFACTO AF ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ReFacto AF 250 IU прах за инжекционен разтвор

ReFacto AF 500 IU прах за инжекционен разтвор

ReFacto AF 1000 IU прах за инжекционен разтвор

ReFacto AF 2000 IU прах за инжекционен разтвор

мороктоког алфа
(рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**REFACTO AF ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА С
РАЗТВОРИТЕЛ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за ReFacto AF

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За i.v. приложение след реконституиране

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Съдържа 4 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ReFacto AF 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

ReFacto AF 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

ReFacto AF 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

ReFacto AF 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

ReFacto AF 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

мороктоког алфа
(рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка: 250 IU мороктоког алфа (приблизително 62,5 IU/ml след реконституиране).

1 предварително напълнена спринцовка: 500 IU мороктоког алфа (приблизително 125 IU/ml след реконституиране).

1 предварително напълнена спринцовка: 1000 IU мороктоког алфа (приблизително 250 IU/ml след реконституиране).

1 предварително напълнена спринцовка: 2000 IU мороктоког алфа (приблизително 500 IU/ml след реконституиране).

1 предварително напълнена спринцовка: 3000 IU мороктоког алфа (приблизително 750 IU/ml след реконституиране).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

За повече информация вижте листовката.

Захароза,
калциев хлорид дихидрат,
L-хистидин,
полисорбат 80,
натриев хлорид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка FuseNGo

1 предварително напълнена спринцовка (250 IU прах в горната камера и 4 ml разтворител в долната камера)

1 предварително напълнена спринцовка (500 IU прах в горната камера и 4 ml разтворител в долната камера)

1 предварително напълнена спринцовка (1000 IU прах в горната камера и 4 ml разтворител в долната камера)

1 предварително напълнена спринцовка (2000 IU прах в горната камера и 4 ml разтворител в долната камера)

1 предварително напълнена спринцовка (3000 IU прах в горната камера и 4 ml разтворител в долната камера)

1 стъбло на бутало

1 стерилен набор за инфузия

2 тампона с алкохол

1 пластир

1 марля

1 вентилираща стерилна капачка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение, само за еднократно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след реконституиране, или след отстраняване на сивата капачка от спринцовката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).
Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ReFacto AF може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) за еднократен период до 3 месеца. Този продукт не може да се връща за съхранение в хладилник, след като е бил съхраняван на стайна температура.

Дата на изваждане от хладилника:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/103/009
EU/1/99/103/006
EU/1/99/103/007
EU/1/99/103/008
EU/1/99/103/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

ReFacto AF 250
ReFacto AF 500
ReFacto AF 1000
ReFacto AF 2000
ReFacto AF 3000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ReFacto AF 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ReFacto AF 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ReFacto AF 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ReFacto AF 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ReFacto AF 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

моректоког алфа
(рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 IU моректоког алфа за еднократно i.v. приложение

500 IU моректоког алфа за еднократно i.v. приложение

1000 IU моректоког алфа за еднократно i.v. приложение

2000 IU моректоког алфа за еднократно i.v. приложение

3000 IU моректоког алфа за еднократно i.v. приложение

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ReFacto AF 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ReFacto AF 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ReFacto AF 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ReFacto AF 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

мороктоког алфа (moroctocog alfa) (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ReFacto AF и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ReFacto AF
3. Как да използвате ReFacto AF
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ReFacto AF
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ReFacto AF и за какво се използва

ReFacto AF съдържа активното вещество мороктоког алфа, човешки коагулационен фактор VIII. Фактор VIII е необходим, за да може кръвта да се съсирва и да спират кръвоизливите. При пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) той липсва или не функционира правилно.

ReFacto AF се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при възрастни и деца от всички възрасти (включително новородени) с хемофилия А.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ReFacto AF

Не използвайте ReFacto AF

- ако сте алергични към мороктоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към белтъци от хамстер.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете ReFacto AF

- ако получите алергични реакции. Някои от признаците на алергичните реакции са затруднения в дишането, задух, подуване, обриви, сърбеж, стягане в гърдите, хрипове и ниско кръвно налягане. Анафилаксията е тежка алергична реакция, която може да причини затруднено преглъщане и/или дишане, зачервяване или подуване на лицето и/или ръцете. Ако се появи някой от тези признаци, незабавно прекратете инфузията и се свържете с лекар или потърсете спешна медицинска помощ. В случай на тежки алергични реакции, трябва да се обмисли алтернативно лечение.
- образуването на инхибитори (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено във високи нива, спират правилното действие на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете проследявани внимателно за развитие на тези инхибитори. Ако кръвенето при Вас или това при Вашето дете не се контролира с ReFacto AF, незабавно трябва да кажете на Вашия лекар.
- ако кръвоизливът Ви не спира както се очаква се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Други лекарства и ReFacto AF

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

ReFacto AF не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

ReFacto AF съдържа натрий

След реконституиране ReFacto AF съдържа 1,27 mmol (или 29 mg) натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на флакон. Това количество е еквивалентно на 1,5% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. В зависимост от Вашето телесно тегло и Вашата доза ReFacto AF може да получите няколко флакона. Това трябва да се има предвид, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

3. Как да използвате ReFacto AF

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението с ReFacto AF трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с хемофилия А. Вашият лекар ще прецени дозата на ReFacto AF, която ще получавате. Тази доза и продължителността ще зависят от Вашите индивидуални нужди за заместителна терапия с фактор VIII. ReFacto AF се прилага чрез инжектиране във вена в продължение на няколко минути. Пациентите или лицата, които се грижат за тях, могат да поставят инжекциите ReFacto AF, стига да са били подходящо обучени.

По време на лечението Вашият лекар може да реши да промени дозата ReFacto AF, която получавате.

Консултирайте се с Вашия медицински специалист преди да пътувате. Трябва да вземете със себе си достатъчно количество от Вашия продукт с фактор VIII за предвиденото лечение по време на пътуването.

Препоръчва се всеки път, когато използвате ReFacto AF, да записвате името върху картонената опаковка и партидния номер на продукта. Можете да използвате един от отлепящите се етикети върху флакона, за да документирате партидния номер във Вашия дневник или да съобщавате всички нежелани реакции.

Реконституиране и приложение

Процедурите по-долу се предоставят като указания за реконституиране и приложение на ReFacto AF. Пациентите трябва да следват специфичните процедури за реконституиране и приложение, предоставени от техните лекари.

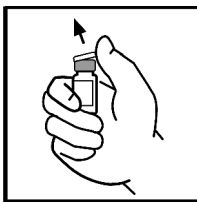
За реконституиране използвайте само предварително напълнената спринцовка, предоставена в картонената кутия. За приложение могат да се използват други стерилни спринцовки за еднократна употреба.

ReFacto AF се прилага чрез интравенозна (*i.v.*) инфузия след реконституиране на лиофилизирания прах за инжекция с предоставената спринцовка с разтворител [разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)]. ReFacto AF не трябва да се смесва с други инфузионни разтвори.

Винаги измивайте ръцете си, преди да извършвате следните процедури за реконституиране и приложение. За процедурата на реконституиране трябва да се използва асептична техника (което означава чисто и без микроби).

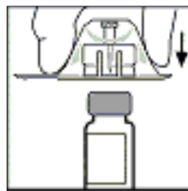
Реконституиране:

1. Оставете флакона с лиофилизирания ReFacto AF и предварително напълнената с разтворител спринцовка да достигнат стайна температура.
2. Отстранете пластмасовата отчупваща се капачка от флакона ReFacto AF и разкрийте централната част на гумената запушалка.

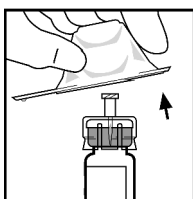


3. Избършете върха на флакона с предоставения тампон с алкохол или използвайте друг антисептичен разтвор и го оставете да изсъхне. След почистването не докосвайте гумената запушалка с ръка и не позволявайте тя да се допре до друга повърхност.
4. Отлепете капака от прозрачната пластмасова опаковка на адаптора за флакона. Не изваждайте адаптора от опаковката.

5. Поставете флакона върху равна повърхност. Като придържате опаковката на адаптора, поставете адаптора за флакона върху самия флакон. Натиснете силно надолу опаковката, докато щракне на място на върха на флакона и острието на адаптора проникне в запушалката на флакона.

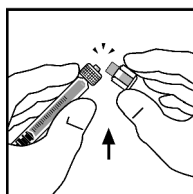


6. Отстранете опаковката от адаптора и я изхвърлете.

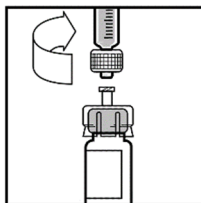


7. Прикрепете буталото към спринцовката с разтворителя, като поставите буталото в отвора на ограничителя на спринцовката и натискате и въртите буталото силно, докато се разположи сигурно в ограничителя.

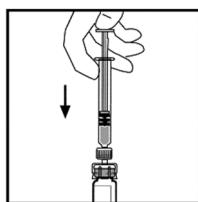
8. Отчупете предпазната пластмасова капачка от върха на спринцовката с разтворителя, като счупите перфорацията на капачката. Това се извършва чрез огъване на капачката нагоре и надолу, докато перфорацията се счупи. Не докосвайте вътрешната повърхност на капачката или върха на спринцовката. Може да се наложи отново да поставите капачката (ако реконституираният ReFacto AF не се приложи веднага), така че я сложете настрана, като я поставите върху горната ѝ страна.



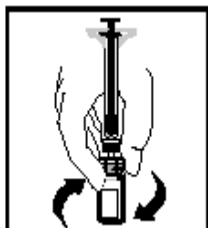
9. Поставете флакона върху равна повърхност. Свържете спринцовката с разтворителя към адаптора за флакона, като вкарате върха на спринцовката в отвора на адаптора и силно натискате и въртите спринцовката в посока на часовниковата стрелка, докато се свърже стабилно.



10. Бавно натиснете буталото, за да инжектирате цялото количество от разтворителя във флакона с ReFacto AF.



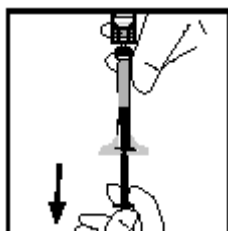
11. Със спринцовката все още свързана с адаптора, **леко** завъртете флакона, докато се разтвори прахът.



12. Преди приложение крайният разтвор трябва да се провери визуално за частици. Разтворът ще е бистър до леко опалесцентен и безцветен.

Забележка: Ако използвате повече от един флакон от ReFacto AF на инфузия, всеки флакон трябва да се реконституира според указанията по-горе. Спринцовката с разтворителя трябва да се отстрани, като адаптора за флакона остане на място, и може да се използва единична спринцовка с по-голям луер накрайник, за да се изтегли реконституираното съдържание на всеки от отделните флакони.

13. Като се уверите, че буталото на спринцовката все още е напълно натиснато, обърнете флакона. Бавно изтеглете през адаптора на флакона цялото количество разтвор в спринцовката.



14. Отделете спринцовката от адаптора за флакона, като леко теглите и въртите спринцовката обратно на часовниковата стрелка. Изхвърлете флакона с прикрепения адаптор.

Забележка: Ако разтворът няма да се използва веднага, капачката на спринцовката трябва внимателно да се постави обратно. Не докосвайте вътрешната повърхност на капачката или върха на спринцовката.

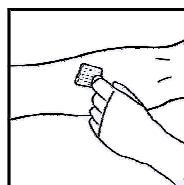
ReFacto AF трябва да се използва в рамките на 3 часа след реконституиране.

Реконституираният разтвор може да се съхранява на стайна температура преди приложение.

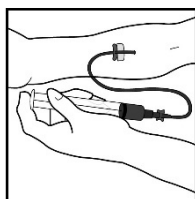
Приложение (интравенозна инфузия):

ReFacto AF трябва да се прилага с набора за инфузия, осигурен в този комплект, и предоставената предварително напълнена с разтворител спринцовка или стерилна пластмасова спринцовка за еднократна употреба с луер накрайник.

1. Прикрепете спринцовката към луер края на системата за инфузия.
2. Поставете турникет и подгответе инжекционното място, като избършете добре кожата с тампон с алкохол, осигурен в кита.



3. Вкарайте иглата от инфузионната система във вената, както е указано от Вашия лекар, и сваляте турникета. Отстранете въздуха от инфузионната система, като изтеглите в спринцовката. Реконституираният продукт трябва да се инжектира интравенозно за няколко минути. Вашият лекар може да промени препоръчаната Ви скорост на инфузия, за да направи инфузията по-поносима.



Моля, изхвърлете цялото неизползвано количество разтвор, празния(ите) флакон(и) и използваните игли и спринцовки в подходящ контейнер за изхвърляне на медицински отпадъци, тъй като тези материали могат да наранят други хора, ако не се използват правилно.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ReFacto AF

Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на ReFacto AF

Не спирайте да използвате ReFacto AF, без да сте се консултирали с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако възникнат **тежки, внезапни алергични (анафилактични) реакции**, инфузията **трябва да се спре незабавно**. Трябва веднага да се обадите на **Вашия лекар**, ако имате някой от следните ранни симптоми на алергични реакции:

- обрив, копривна треска, сърбящ надигнат обрив, общ сърбеж;
- подуване на устните или езика;
- затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите;
- общо неразположение;
- замайване и загуба на съзнание.

Тежките симптоми, включително затруднено дишане и (почти) припадък, изискват незабавно лечение по спешност. Тежките, внезапни алергични (анафилактични) реакции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Развитие на инхибитори

При деца, които преди това не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор VIII, може да се образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) много често (повече от 1 на 10 пациенти); но при пациентите, които са получавали предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), рискът е нечест (по-малко от 1 на 100 пациенти). Ако това се случи, Вашите лекарства или тези на Вашето дете може да спрат да действат както трябва и Вие или Вашето дете може да получите продължително кървене. Ако това се случи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- развитие на инхибитори при пациенти, които никога преди не са били лекувани с продукти, съдържащи фактор VIII
- главоболие
- кашлица
- ставна болка
- треска

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кръвоизливи
- замаяност
- намален апетит, диария, повръщане, стомашни болки, гадене
- копривна треска, обрив, сърбеж
- мускулни болки
- студени тръпки, реакция на мястото на поставяне на катетъра
- някои кръвни изследвания могат да показват повишаване на антителата срещу фактор VIII

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- развитие на инхибитори при пациенти, които преди са били лекувани с продукти, съдържащи фактор VIII (по-малко от 1 на 100 души)
- тежки алергични реакции
- скованост, сънливост, променен вкус
- гръдна болка, ускорена сърдечна дейност, сърцебиене
- ниско кръвно налягане, болка и зачервяване на вените, които се свързват с кръвен съсирек, зачервяване
- задух
- прекомерно потене
- слабост, реакции на мястото на инжектиране, включително болка
- леко повишение на сърдечните ензими
- повишени чернодробни ензими, повишен билирубин

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да

съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ReFacto AF

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява, за да се избегне повреждане на предварително напълнената с разтворител спринцовка.

За Ваше удобство лекарството може да се премести от такова място на съхранение за еднократен период от максимум 3 месеца на стайна температура (до 25°C). След края на този период на съхранение на стайна температура продуктът не трябва да се връща обратно в хладилника, а трябва да се използва или да се изхвърли. Запишете върху картонената опаковка датата, когато ReFacto AF е бил изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C). Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Използвайте реконституирания разтвор в рамките на 3 часа след реконституирането.

Разтворът ще бъде бистър до леко опалесцентен и безцветен. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътен или съдържа видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ReFacto AF

- Активно вещество: мороктоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII). Всеки флакон ReFacto AF съдържа номинално количество 250, 500, 1 000, или 2 000 IU мороктоког алфа.
- Други съставки: захароза, калциев хлорид дихидрат, L-Хистидин, полисорбат 80 и натриев хлорид (вижте точка 2 „ReFacto AF съдържа натрий“). Осигурява се и разтворител [инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)] за реконституиране.
- След реконституиране в предоставения разтворител [разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)] всеки флакон съдържа съответно 62,5, 125, 250 или 500 IU (въз основа на активността на мороктоког алфа, т.е. 250, 500, 1 000, или 2 000 IU) мороктоког алфа на 1 ml от приготвения инжекционен разтвор.

Как изглежда ReFacto AF и какво съдържа опаковката

ReFacto AF се предоставя като прах за инжекции в стъклен флакон, а в предварително напълнена спринцовка се осигурява разтворител.

Съдържанието на опаковката включва:

- един флакон от мороктоког алфа 250, 500, 1 000, или 2 000 IU прах
- една предварително напълнена спринцовка с разтворител, 4 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за реконституиране, с едно бутало
- един стерилен адаптор за флакон за реконституиране
- един стерилен набор за инфузия
- два тампона с алкохол
- един пластир
- една марля

Притежател на разрешението за употреба:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Wyeth Farma S.A
Autovia del Norte A-1 Km 23
Desvio Algete Km 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя

**ReFacto AF 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително
напълнена спринцовка**

**ReFacto AF 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително
напълнена спринцовка**

**ReFacto AF 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително
напълнена спринцовка**

**ReFacto AF 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително
напълнена спринцовка**

**ReFacto AF 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително
напълнена спринцовка**

мороктоког алфа (moroctocog alfa) (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това
лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ReFacto AF и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ReFacto AF
3. Как да използвате ReFacto AF
4. Възможни нежелани реакции
7. Как да съхранявате ReFacto AF
8. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ReFacto AF и за какво се използва

ReFacto AF съдържа активното вещество мороктоког алфа, човешки коагулационен фактор VIII. Фактор VIII е необходим, за да може кръвта да се съсирва и да спират кръвоизливите. При пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) той липсва или не функционира правилно.

ReFacto AF се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при възрастни и деца от всички възрасти (включително новородени) с хемофилия А.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ReFacto AF

Не използвайте ReFacto AF

- ако сте алергични към мороктоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към белтъци от хамстер.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате ReFacto AF

- ако получите алергични реакции. Някои от признаците на алергичните реакции са затруднения в дишането, задух, подуване, обриви, сърбеж, стягане в гърдите, хрипове и ниско кръвно налягане. Анафилаксията е тежка алергична реакция, която може да причини затруднено преглъщане и/или дишане, зачервяване или подуване на лицето и/или ръцете. Ако се появи някой от тези признаци, незабавно прекратете инфузията и се свържете с лекар или потърсете спешна медицинска помощ. В случай на тежки алергични реакции, трябва да се обмисли алтернативно лечение.
- образуването на инхибитори (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено във високи нива, спират правилното действие на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете проследявани внимателно за развитие на тези инхибитори. Ако кръвенето при Вас или това при Вашето дете не се контролира с ReFacto AF, незабавно трябва да кажете на Вашия лекар.
- ако кръвоизливът Ви не спира както се очаква, свържете се с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Други лекарства и ReFacto AF

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

ReFacto AF не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

ReFacto AF съдържа натрий

След реконституиране ReFacto AF съдържа 1,27 mmol (или 29 mg) натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на предварително напълнена спринцовка. Това количество е еквивалентно на 1,5% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. В зависимост от Вашето телесно тегло и Вашата доза ReFacto AF може да получите няколко флакона. Това трябва да се има предвид, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

3. Как да използвате ReFacto AF

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението с ReFacto AF трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с хемофилия А. Вашият лекар ще реши каква доза ReFacto AF ще получавате. Тази доза и продължителността ще зависят от Вашите индивидуални нужди за заместителна терапия с фактор VIII. ReFacto AF се прилага чрез инжектиране във вена в продължение на няколко

минути. Пациентите или лицата, които се грижат за тях, могат да поставят инжекциите ReFacto AF, стига да са били подходящо обучени.

По време на лечението Вашият лекар може да реши да промени дозата ReFacto AF, която получавате. Консултирайте се с Вашия медицински специалист преди да пътувате. Трябва да вземете със себе си достатъчно количество от Вашия продукт с фактор VIII за предвиденото лечение по време на пътуването.

Препоръчва се всеки път, когато използвате ReFacto AF, да записвате името върху картонената опаковка и партидният номер на продукта. Можете да използвате един от отлепящите се етикети върху предварително напълнената спринцовка, за да документирате партидния номер във Вашия дневник или да съобщавате всички нежелани реакции.

Реконституиране и приложение

Процедурите по-долу се предоставят като указания за реконституиране и приложение на ReFacto AF към предварително напълнената спринцовка. Пациентите трябва да следват специалните процедури за реконституиране и приложение, предоставени от техните лекари.

ReFacto AF се прилага чрез интравенозна (*i.v.*) инфузия след реконституиране. Предварително напълнената спринцовка е съставена от две камери; едната камера съдържа ReFacto AF лиофилизиран прах, а другата съдържа разтворител [разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)]. В следващите по-долу инструкции това изделие ще се нарича предварително напълнена спринцовка.

За реконституиране използвайте само предварително напълнената спринцовка, предоставена в картонената кутия. За приложение могат да се използват други стерилни спринцовки за еднократна употреба.

ReFacto AF не трябва да се смесва с други инфузионни разтвори.

Забележка: Ако е необходимо да използвате повече от една предварително напълнена спринцовка ReFacto AF за инфузия, всяка спринцовка трябва да се реконституиране според специалните инструкции. Отделна спринцовка от 10 cc или по-голяма, с луер-лок накрайник (не е включена в този комплект) може да се използва, за да се изтегли реконституираното съдържание от всяка спринцовка (вижте **Допълнителни инструкции**).

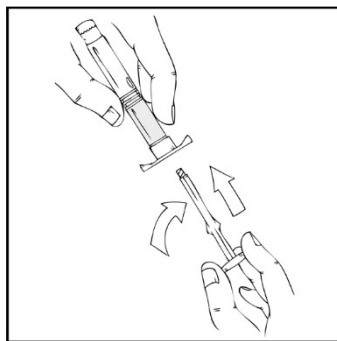
Приготвяне

1. Винаги измивайте ръцете си преди да изпълните следващата процедура.
2. По време на процедурата по реконституиране трябва да се използва асептична техника (което означава чисто и без микроорганизми).
3. Всички съставки, използвани при реконституирането и приложението на този продукт, трябва да се използват непосредствено след отваряне на стерилните контейнери, за да се ограничи излишният достъп на въздух.

Реконституиране

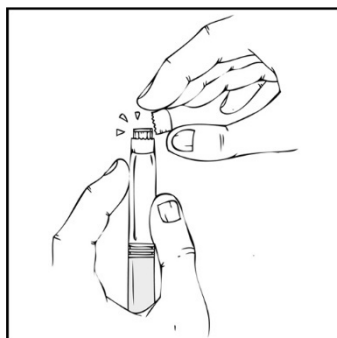
1. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура.
2. Извадете съдържанието на комплекта ReFacto AF в предварително напълнена спринцовка и го поставете на чиста повърхност, като се уверите, че имате всичко необходимо.
3. Хванете стъблото на буталото, както е показано на следващата фигура. Завинтете здраво стъблото на буталото в отвора на мястото за поставяне на пръстите на ReFacto AF

предварително напълнената спринцовка като натискате и въртите по посока на часовниковата стрелка, докато усетите съпротивление (приблизително 2 оборота).



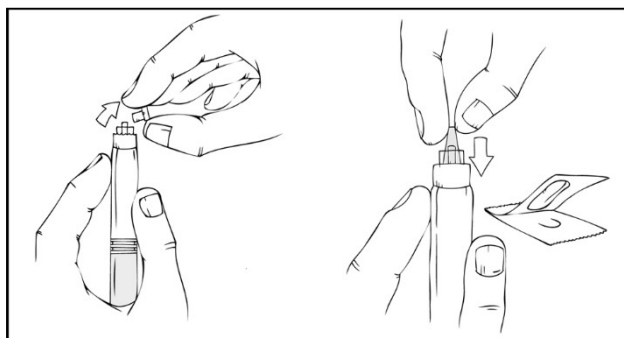
По време на процеса на реконституиране е важно предварително напълнената спринцовка ReFacto AF да се държи изправена (с белия прах над бистрия разтвор), за да се предотврати вероятен излив.

4. Докато държите предварително напълнената спринцовка изправена, отстранете бялата защитна пломба като я прегънете от дясно на ляво (или с леко разклащащо движение), за да се счупи перфорацията на пломбата и да се покаже сивата гумена запушалка на ReFacto AF предварително напълнена спринцовка.



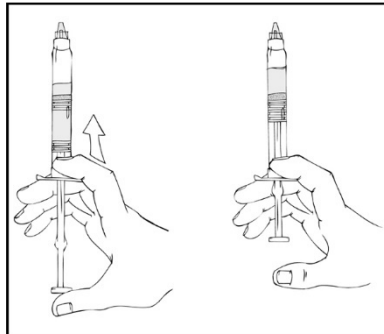
5. Извадете защитната синя вентилираща стерилна капачка от опаковката.

Докато продължавате да държите изправена ReFacto AF предварително напълнена спринцовка, отстранете сивата гумена запушалка и я сменете със защитната синя вентилираща капачка. Тази вентилираща капачка има малки отвори, които позволяват на въздуха да излиза, за да не се увеличава налягането. Избягвайте да докосвате отворения край на спринцовката или защитната синя вентилираща капачка.

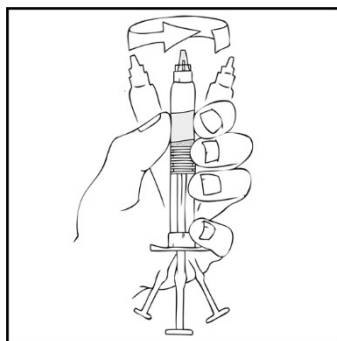


6. **Леко и бавно** натиснете стъблото на буталото докато двете бутала в предварително напълнената спринцовка се срещнат и цялото количество разтворител се прехвърли в горната камера, съдържаща ReFacto AF прах.

Забележка: За да предотвратите излив на течност от върха на спринцовката, не натискайте буталото силно.

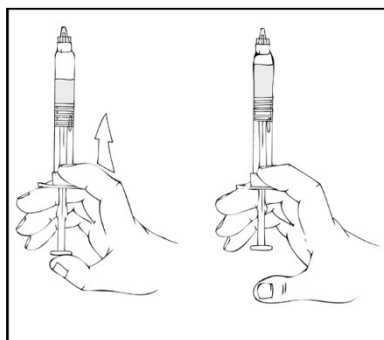


7. Докато държите изправена ReFacto AF предварително напълнената спринцовка, разклатете **леко** с въртеливо движение няколко пъти докато се разтвори праха.



Проверете получения разтвор за видими частици или промяна в цвета. Разтворът трябва да бъде бистър до леко опалесциращ и безцветен. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка, ако се наблюдават видими частици или промяна в цвета.

8. Като продължавате да държите изправена ReFacto AF предварително напълнената спринцовка, бавно натиснете буталото докато повечето, но не всичкият, въздух се отстрани от камерата (горната).



Инфузията ReFacto AF трябва да се приложи в рамките на 3 часа след реконституиране или отстраняване на сивата капачка от предварително напълнената спринцовка.

Ако няма да използвате разтвора ReFacto AF незабавно, Вие трябва да съхранявате спринцовката във вертикална позиция с поставена защитна синя вентилираща капачка докато сте готови за инфузия. Реконституираният разтвор може да се съхранява при стайна температура до 3 часа. Ако не го използвате до 3 часа, изхвърлете го.

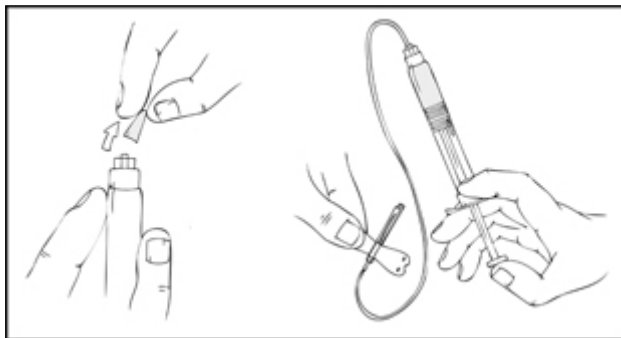
Приложение (Интравенозна инфузия)

Вашият лекар или друг медицински специалист трябва да Ви обучи как да правите инфузия с ReFacto AF. След като научите как да си правите сами инфузия, следвайте инструкциите в тази листовка.

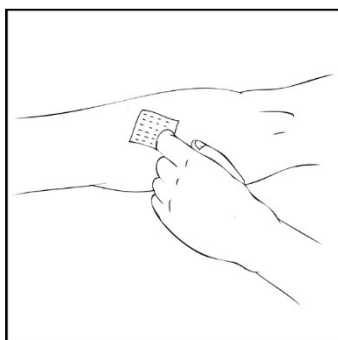
ReFacto AF се прилага чрез интравенозна (i.v.) инфузия след реконституиране на праха с разтворителя (0,9% натриев хлорид). След реконституиране и преди приложение ReFacto AF трябва да се провери за видими частици и промяна в цвета.

ReFacto AF трябва да се прилага с помощта на инфузионната система, включена в комплекта, освен ако Вашият лекар или медицински специалист не Ви посъветват друго.

1. Премахнете защитната синя вентилираща капачка и здраво прикрепете инфузионната система, предоставена с ReFacto AF предварително напълнената спринцовка.

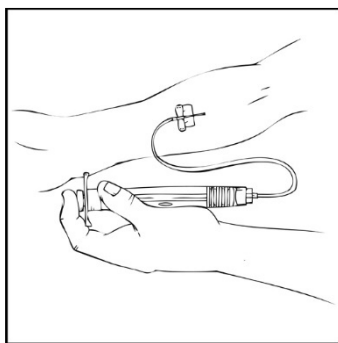


2. Сложете турникет и пригответе мястото за инжектиране, като почистите добре кожата с тампон с алкохол, предоставен в комплекта.



3. Отстранете защитната капачка на иглата и поставете иглата тип „бътерфлай“ на инфузионната система във Вашата вена, както Ви е инструктирал Вашият лекар или друг медицински специалист. Махнете турникета. Реконституираният ReFacto AF продукт трябва да се инжектира интравенозно в рамките на няколко минути. Вашият лекар може за по-голямо удобство да промени препоръчителната скорост на инфузия. Обсъдете

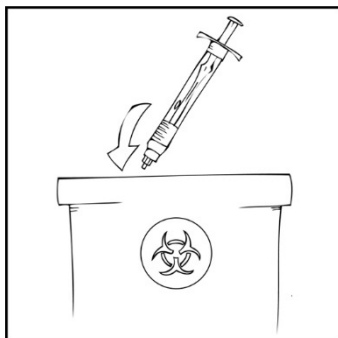
процедурата на интравенозна инфузия с Вашия лекар или друг медицински специалист. Не опитвайте да си направите инфузия сами, ако не сте подходящо обучени.



Реконституираният ReFacto AF не трябва да се прилага с други лекарствени продукти в една и съща инфузионна система.

4. След инфузия на ReFacto AF, отстранете инфузионната система и я изхвърлете. Количеството лекарство, останало в инфузионната система, няма да се отрази на Вашето лечение.

Забележка: Моля изхвърлете целия неизползван разтвор, празната предварително напълнена спринцовка и употребяваните медицински принадлежности в подходящ контейнер за медицински отпадъци, тъй като тези материали може да навредят, ако не се изхвърлят на правилното място.



Препоръчително е да си записвате номера на партидата на ReFacto AF предварително напълнената спринцовка всеки път, когато използвате продукта. За целта може да използвате отлепящия се етикет върху ReFacto AF предварително напълнената спринцовка.

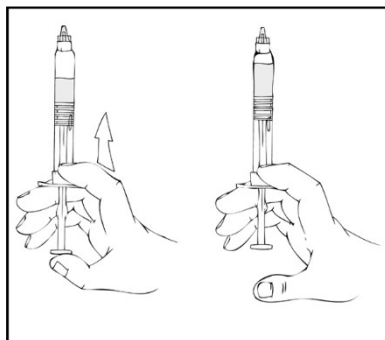
Допълнителни инструкции:

Реконституиране на няколко ReFacto AF предварително напълнени спринцовки в спринцовка 10 cc или по-голяма (последните не са предоставени в комплекта)

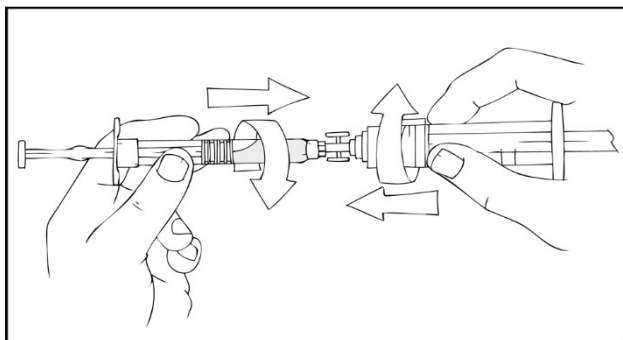
Инструкциите по-долу са за употреба на няколко комплекта ReFacto AF предварително напълнени спринцовки със спринцовки от 10 cc или с по-големи, с луер-лок накрайник.

1. Реконституирайте всички ReFacto AF предварително напълнени спринцовки според по-горните инструкции за реконституиране (вижте Реконституиране и приложение).

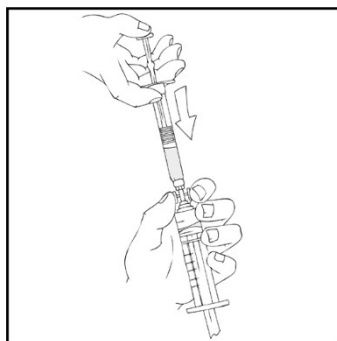
Докато държите изправена ReFacto AF предварително напълнената спринцовка, бавно натиснете буталото докато повечето, но не всички, въздух се отстрани от камерата с лекарствения продукт.



2. Извадете луер конектора от опаковката (луер конектор не се предоставя в комплекта).
3. Свържете стерилна спринцовка 10 cc или по-голяма спринцовка с луер-лок накрайник към отвора на конектора и ReFacto AF предварително напълнената спринцовка към противоположния отвор на конектора.

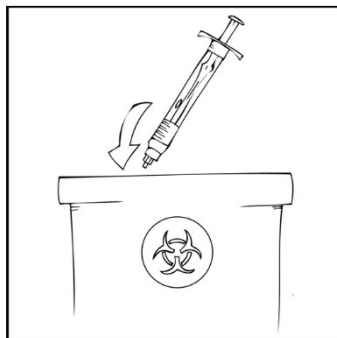


4. В позиция, при която ReFacto AF предварително напълнената спринцовка е отгоре, бавно отпуснете буталото докато съдържанието премине в спринцовката от 10 cc или по-голямата спринцовка с луер-лок накрайник.



5. Отстранете празната ReFacto AF предварително напълнена спринцовка и повторете стъпки 3 и 4 по-горе за допълнителните спринцовки за реконституиране.
6. Отстранете луер конектора от спринцовката 10 cc или по-голямата спринцовка с луер-лок накрайник и скачете инфузионната система, както е описано по-горе в инструкциите за приложение на предварително напълнената спринцовка [вижте Приложение (Интравенозна инфузия)].

Забележка: Моля изхвърлете целият неизползван разтвор, празната предварително напълнена спринцовка и употребяваните медицински принадлежности в подходящ контейнер за медицински отпадъци, тъй като тези материали може да навредят, ако не се изхвърлят на правилното място



Ако сте използвали повече от необходимата доза ReFacto AF

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на ReFacto AF

Не спирайте да използвате ReFacto AF, без да сте се консултирали с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако възникнат **тежки, внезапни алергични (анафилактични) реакции**, инфузията **трябва да се спре незабавно**. Трябва **веднага да се обадите на Вашия лекар**, ако имате някой от следните ранни симптоми на алергични реакции:

- обрив, копривна треска, сърбящ надигнат обрив, общ сърбеж;
- отичане на устните или езика;
- затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите;
- общо неразположение;
- замайване и загуба на съзнание.

Тежките симптоми, включително затруднено дишане и (почти) припадък изискват незабавно лечение по спешност. Тежките, внезапни алергични (анафилактични) реакции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Развитие на инхибитори

При деца, които преди това не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор VIII, може да се образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) много често (повече от 1 на 10 пациенти); но при пациентите, които са получавали предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), рискът е нечест (по-малко от 1 на 100 пациенти). Ако това се случи, Вашите

лекарства или тези на Вашето дете може да спрат да действат както трябва и Вие или Вашето дете може да получите продължително кървене. Ако това се случи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- развитие на инхибитори при пациенти, които никога преди не са били лекувани с продукти, съдържащи фактор VIII
- главоболие
- кашлица
- ставна болка
- треска

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кръвоизливи
- замаяност
- намален апетит, диария, повръщане, стомашни болки, гадене
- копривна треска, обрив, сърбеж
- мускулни болки
- студени тръпки, реакция на мястото на поставяне на катетъра
- някои кръвни изследвания могат да показват повишаване на антителата срещу фактор VIII

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- развитие на инхибитори при пациенти, които преди са били лекувани с продукти, съдържащи фактор VIII (по-малко от 1 на 100 души)
- тежки алергични реакции
- скованост, сънливост, променен вкус
- гръдна болка, ускорена сърдечна дейност, сърцебиене
- ниско кръвно налягане, болка и зачервяване на вените, които се свързват с кръвен съсирек, зачервяване
- задух
- прекомерно потене
- слабост, реакции на мястото на инжектиране, включително болка
- леко повишение на сърдечните ензими
- повишени чернодробни ензими, повишен билирубин

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ReFacto AF

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената спринцовка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява, за да се избегне повреждане на предварително напълнената спринцовка.

За Ваше удобство лекарството може да се премести от такова място на съхранение за еднократен период от максимум 3 месеца на стайна температура (до 25°C). След края на този период на съхранение на стайна температура продуктът не трябва да се връща обратно в хладилника, а трябва да се използва или да се изхвърли. Запишете върху картонената опаковка датата, когато ReFacto AF предварително напълнена спринцовка е бил изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Използвайте реконституирания разтвор в рамките на 3 часа след реконституирането или след отстраняването на сивата капачка.

Разтворът ще бъде бистър до леко опалесцентен и безцветен. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътен или съдържа видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ReFacto AF

- Активно вещество: мороктоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII). Всяка предварително напълнена спринцовка ReFacto AF съдържа номинално количество 250, 500, 1 000, 2 000 или 3 000 IU мороктоког алфа.
В ReFacto AF предварително напълнената спринцовка е включен и разтворител [инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)] за реконституиране на мороктоког алфа.
- Други съставки: захароза, калциев хлорид дихидрат, L-Хистидин, полисорбат 80 и натриев хлорид (вижте точка 2 „ReFacto AF съдържа натрий“).
- След реконституиране с предоставения разтворител [разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)], готовият инжекционен разтвор съдържа съответно 62,5, 125, 250, 500 или 750 IU мороктоког алфа на 1 ml (въз основа на активността на мороктоког алфа, т.е. 250, 500, 1 000, 2 000 или 3 000 IU).

Как изглежда ReFacto AF и какво съдържа опаковката

ReFacto AF се предоставя като прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, която съдържа ReFacto AF прах в горната камера и разтвор [инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)] в долната камера.

Съдържанието на опаковката включва:

- една предварително напълнена спринцовка, съдържаща мороктоког алфа 250, 500, 1 000, 2 000 или 3 000 IU прах и разтворител, 4 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за реконституиране
- едно стъбло на бутало
- една стерилна защитна синя вентилираща капачка
- един стерилен набор за инфузия
- два тампона с алкохол
- един пластир

- една марля

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Wyeth Farma S.A
Autovia del Norte A-1 Km 23
Desvio Algete Km 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.